

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/03650 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/00**

[DE/DE]; Johannesweg 23, D-84030 Ergolding (DE). **LEE, Sean** [US/DE]; Apt. 241, Richard Schirrmann-Strasse 10, D-55122 Mainz (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/02231

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juli 2000 (07.07.2000)

(74) **Anwalt: FUCHS MEHLER WEISS & FRITZSCHE;**
Naupliastrasse 110, D-81545 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 32 239.2 9. Juli 1999 (09.07.1999) DE

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von AU, CA, GB, IE, IL, IN, JP, KE, KR, LK, NZ, SG, TZ, UG, US, ZA): SCHOTT GLAS** [DE/DE]; Hattenbergstrasse 10, D-55122 Mainz (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder (nur für AU, CA, GB, IE, IL, IN, KE, KR, LK, NZ, SG, TZ, UG, ZA): CARL-ZEISS-STIFTUNG trading as SCHOTT GLAS** [DE/DE]; Hattenbergstrasse 10, D-55122 Mainz (DE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(71) **Anmelder (nur für JP): CARL-ZEISS-STIFTUNG** [DE/DE]; D-89518 Heidenheim/Brenz (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): KESSLER, Susanne**

(54) **Title:** PRESERVATIVES FOR PERISHABLE PREPARATIONS, IN PARTICULAR FOR COSMETIC AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) **Bezeichnung:** KONSERVIERUNGSMITTEL FÜR VERDERBLICHE PRÄPARATE, INSBESONDERE FÜR KOSMETISCHE UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to a preservative which contains a bio-active glass. The inventive preservative is used preferably for preserving cosmetic and pharmaceutical preparations, in particular for creams, lotions, lipsticks, make-up compositions and/or tinctures.

(57) **Zusammenfassung:** Es wird ein Konservierungsmittel beschrieben, welches ein bioaktives Glas umfaßt. Das erfindungsgemäße Konservierungsmittel wird vorzugsweise zur Konservierung von kosmetischen und pharmazeutischen Präparaten, insbesondere für Cremes, Lotionen, Lippenstifte, Make-up-Zusammensetzungen und/oder Tinkturen verwendet.



WO 01/03650 A2

**Konservierungsmittel für verderbliche Präparate,
insbesondere für kosmetische und pharmazeutische
Zubereitungen**

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft Konservierungsmittel sowie ihre Verwendung zur Konservierung von verderblichen Präparaten insbesondere von kosmetischen und pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Es ist bekannt, eine Vielzahl von verderblichen Waren, wie Lebensmittel, Arzneimittel etc. mittels chemischen, insbesondere organo-chemischen Konservierungsmitteln zu behandeln, um ihre Verwendungsdauer zu verlängern.

Dies gilt insbesondere auch für kosmetische Präparate, die mit der Haut in Kontakt kommen. Auf diese Weise werden nämlich beim Auftragen auf die Haut oder insbesondere bei Dosen durch Entnahme mit der Hand, oder auch beim Gebrauch von Lippenstiften Bakterien in die Präparate eingetragen. Durch das in kosmetischen Zubereitungen herrschende hautverträgliche Milieu können sich die so eingebrachten Bakterien rasch vermehren, so daß schon nach wenigen Tagen ihre Konzentration unverträglich hoch sein kann. Das gleiche Problem tritt auch bei kosmetischen Präparaten auf, die in Flaschen oder Tuben aufbewahrt werden. Zwar ist hier durch den geringeren Kontakt mit der Haut bei der Entnahme die Kontamination mit Bakterien geringer, jedoch läßt sich auch hier ein Kontakt der Bakterien tragenden Haut mit dem Präparat nicht vermeiden, so daß es auch bei diesen Darreichungsformen zu einer raschen Kontaminierung kommt.

Aus diesem Grunde ist es notwendig, derartige handelsübliche Präparate mit Bakteriziden bzw. bakteriostatischen Mitteln zu versehen. Derartige Mittel sind jedoch zytotoxisch und wirken darüber hinaus bei einer großen Anzahl von Menschen allergen.

Um hierzu weltweit eine sachgerechte Herstellungspraxis sicherzustellen, hat die WHO bereits 1968 die sogenannte "Good Manufacturing Practice" (GMP) erlassen. Nach dieser Richtlinie soll unter anderem Produkthygiene, sowie Qualitätskontrolle sichergestellt und Verunreinigungen vermieden werden. Inzwischen ist die GMP noch durch die, insbesondere in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie gültige "Good Storage Practice" (GSP) ergänzt worden, welche eine produktgerechte Lagerung sicherstellen soll.

In der US-A 5,766,611 ist daher bereits versucht worden, ein lösliches Glas als Konservierungsmittel zu verwenden, das Silber, Zink und/oder Kupfer freisetzt. Jedoch wirken auch diese aus dem Glas freigesetzten Substanzen als Zellgift und sind zytotoxisch. Der ständige Kontakt mit einem derartigen Konservierungsmittel ist somit nicht unbedenklich.

Es ist bereits bekannt, sog. bioaktives Glas zur Mundpflege zu verwenden. So sind beispielsweise Zahnpasten bekannt, welche die Remineralisierung der Zähne bewirken. In der US-A-5,834,008 ist die Verwendung von Bioglas zur Wundheilung beschrieben. So lassen sich beispielsweise nicht heilende, ulcerierende Wunden, insbesondere bei Diabetikern, und Schlaganfallpatienten durch die Applikation derartiger Glassorten zum Abheilen bringen.

J. Allen, H. Neumann und M. Wilson beschreiben die Inhibierung bakterieller Ansiedelungen durch Bioglas[®] 45S5 mit einer Korngröße von 355 - 500 μm , wobei normale Glasbeads (Fensterglas) mit einer vergleichbaren Korngröße von 455 - 600 μm keinerlei antibakterielle Wirkung zeigt.

Die wesentlichen Eigenschaften von bioaktivem Glas sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der US-A 5,074,916 beschrieben. Danach unterscheidet sich bioaktives Glas von herkömmlichen Kalk-Natrium-Silikat-Gläsern dadurch, dass es lebendes Gewebe bindet.

Bioaktives Glas ist beispielsweise unter der Bezeichnung "Bioglas[®]" von USBiomaterials Corp. Alachua, Fl 32615, USA erhältlich und bezeichnet ein Glas, das eine spezielle biologische Reaktion bei Kontakt mit einem Organismus zeigt. Beim Zusammentreffen mit Körperflüssigkeit tauscht es mit dieser Ionen aus. Bei dem Ionenaustausch werden Natrium- und Calciumionen freigesetzt, die auf dem Glas innerhalb weniger Minuten eine Kieselgelschicht ausbilden, die die Ausbildung von einer Hydroxy-Carbonat-Apatitschicht bewirkt und die mit der mineralischen Phase des Knochens identisch ist. Darauf wird das Hydroxy-Carbonat-Apatit gebildet bzw. Zellen produzieren Kollagen, welches in diese Schicht eingebettet wird. Dies führt zu einer physio-chemischen Bindung zwischen dem bioaktiven Glas, dem Gewebe oder dem Knochenmaterial, was eine schnellere Regenerierung des Knochens bewirkt. Dabei konnte in Tierstudien gezeigt werden, daß Bioglas[®] annähernd gleich wirksam ist wie eine Transplantation mit eigenen Knochenteilen.

Auch die Verwendung von bioaktivem Glas zur Aknebekämpfung ist bekannt. Dabei wird ein ein bioaktives Glas enthaltendes Präparat auf die mit Akne befallenen Hautstellen aufgetragen, wodurch die Entzündungen positiv beeinflußt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Publikation von John E. Rectenwald, L. L. Moldawer, Sean Lee et al. in Infection and Immunity (zur Publikation eingereicht) sowie 19th Annual Meeting, Surgical Infection Society, April 29 bis May 1 1999 Seattle zu erwähnen, worin beschrieben ist, daß Bioglas die Bildung bzw. Ausschüttung des entzündungshemmenden Hormons Interleukin 6 (IL 6) bewirkt und die entzündungssteigernden Cytokine TNF- α , IL-1- α und IL-10 unterdrückt.

Darüber hinaus ist von E. Allen, et. al. (Departments of Microbiology in Periodontology Eastman Dental Institut) bekannt, daß ein bioaktives Glas 45-S-5 welches von Bioglas[®] U.S. Biomaterials Alachua, FL. 32615 USA erhältlich ist, eine antibakterielle Wirkung zeigt, welche jedoch nicht mit normalen Glaskügelchen, sog. Glasbeads (Fensterglas) erreicht werden kann.

Die Erfindung hat nun zum Ziel ein Konservierungsmittel bereitzustellen, welches im Gegensatz zu den bislang bekannten Mitteln keine negativen Wirkungen bei der Applikation, insbesondere bei der Applikation auf der Haut zeigt.

Dieses Ziel wird nun erfindungsgemäß durch ein Konservierungsmittel erreicht, welches bioaktives Glas enthält.

Bioaktive Gläser sind bereits seit langem bekannt und beispielsweise zusammenfassend von Larry L. Hench und John K. West in "Biological Applications of Bioactive

Glasses", Life Chemistry Reports 1996, vol. 13, p. 187 - 241 oder in "An Introduction to Bioceramics", L. Hench und J. Wilson, eds. World Scientific, New Jersey (1993) beschrieben. Bioaktive Gläser zeichnen sich im Gegensatz zu herkömmlichen Gläsern dadurch aus, dass diese in einem wässrigen Medium löslich sind und an ihrer Oberfläche eine Hydroxylapatitschicht ausbilden. Die gängigsten bioaktiven Gläser werden entweder als Schmelzglas hergestellt, wobei diese dann gegenüber normalen Fenster- oder Flaschengläsern einen deutlich geringeren Anteil an SiO_2 und einen wesentlich höheren Anteil an Natrium aufweisen oder sie sind sogenannte Sol-Gel-Gläser, welche dann, im Gegensatz zu Schmelzgläsern einen hohen Anteil von Siliziumoxid sowie einen geringen bis gar keinen Anteil an Natrium enthalten können.

Bioaktives Silizium enthaltendes Glas bzw. bioaktives Glas bezieht sich auf ein Material, welches Siliziumoxid oder Siliziumhydroxyd umfaßt, wobei dieses Material die Bildung und Übertragung von SiOH -Gruppen ermöglicht. Bioaktives Silizium enthaltendes Glas kann daher beispielsweise ein bioaktives Glas aus einer Mischung von Siliziumoxid oder Siliziumhydroxid mit einem oder mehreren Elementen der Gruppe umfassend Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Bor, Titan, Aluminium sowie Stickstoff, Phosphor und Fluor enthaltenden Anionen sein. Darüber hinaus kann es beispielsweise Natriumsilikate des Wasserglastypes oder Kieselgele sowie SiOH -Gruppen enthaltende Lösungen oder auch Hydroxyapatit umfassenden Siliziumoxide oder Siliziumhydroxide sowie Kieselgel, welches Calcium und Phosphor enthält, sein. Eines der wesentlich gemeinsamen Merkmale von bioaktivem Kieselgel enthaltenden Glas zeigt sich durch die Bildung und Übertragung von SiOH -Gruppen. Darüber hinaus sollten auch Calcium und Phosphationen enthalten sein.

Die erfindungsgemäß enthaltenen bioaktiven Gläser sind vorzugsweise ein herkömmliches bioaktives Glas, welches dem Fachmann bestens bekannt ist. Solche Gläser enthalten üblicherweise SiO_2 , einen hohen Anteil an Na_2O und CaO sowie Phosphor und zwar in einem hohen Molverhältnis von Calcium zu Phosphor, welches sich meist, jedoch nicht notwendigerweise um etwa 5 bewegt. Kommen solche bioaktiven Gläser mit Wasser oder einer Körperflüssigkeit in Kontakt, dann zeichnen sie sich durch spezielle Reaktionen aus, und zwar werden dabei Natrium- und Calciumionen des Glases durch H^+ -Ionen aus der Lösung in Form einer Kationen-Austauschreaktion ersetzt, wodurch eine Silanol-Gruppen aufweisende Oberfläche entsteht, an welche sich Natrium- und Calciumhydroxid anlagern. Die Erhöhung der Hydroxy-Ionenkonzentration führt an der Glasoberfläche nun zu einer weiteren Reaktion mit dem SiO_2 -Netzwerk, wodurch weitere Silanolgruppen entstehen, die auch tiefer im Glas liegen können.

Aufgrund des hohen alkalischen pH im Glaszwischenraum entsteht aus CaO und P_2O_5 eine gemischte Hydroxylapatit-Phase, welche auf der SiO_2 -Oberfläche auskristallisiert und in biologischen Materialien mit Mucopolysacchariden, Kollagenen und Glycoproteinen bindet.

Das Molverhältnis von Calcium zu Phosphor ist vorzugsweise > 2 und insbesondere > 3 und ist vorzugsweise < 30 , insbesondere < 20 , wobei Verhältnisse von < 10 besonders bevorzugt sind.

Besonders bevorzugt sind Konservierungsmittel, die bioaktive Glaspartikel enthalten, welche SiO_2 , CaO , Na_2O , P_2O_5 , CaF_2 , B_2O_3 , K_2O , und/oder MgO aufweisen. Enthält das Reinigungsmittel bioaktive Glaspartikel aus Schmelzglas,

dann weisen diese vorzugsweise bezogen auf das Gesamtgewicht an Glas von 40 - 60 Gew.% SiO_2 , 10 - 30 Gew.% CaO , 10 - 35 Gew.% Na_2O , 2 - 8 Gew.% P_2O_5 , 0 - 25 Gew.% CaF_2 , 0 - 10 Gew.% B_2O_3 , 0 - 8 Gew.% K_2O , und oder 0 - 5 Gew.% MgO auf.

Ist das bioaktive Glas ein Schmelzglas, dann liegt die Obergrenze an enthaltendem Siliziumdioxid bei 60 vorzugsweise bei 55 Gew.%, wobei eine Obergrenze von 50 Gew.% besonders bevorzugt ist. Der Gehalt an Natriumoxid beträgt vorzugsweise mehr als 15 Gew.%, insbesondere mehr als 18 Gew.%. Ein Natriumoxid-Gehalt von > 20 Gew.% ist besonders bevorzugt.

Ist das im erfindungsgemäßen Konservierungsmittel enthaltene bioaktive Glas ein mittels Sol-Gel-Verfahren hergestelltes bioaktives Glas, dann kann sein Anteil an Siliziumdioxid bedeutend höher liegen als bei Schmelzgläsern und sein Anteil an Natriumoxid gleich 0 sein. Mit einem Sol-Gel-Verfahren hergestellte bioaktive Gläser enthalten vorzugsweise 40 bis 90 Gew.% SiO_2 , 4 bis 45 Gew.% CaO , 0 bis 10 Gew.% Na_2O , 2 bis 16 Gew.% P_2O_5 , 0 bis 25 Gew.% CaF_2 , 0 bis 4 Gew.% B_2O_3 , 0 bis 8 Gew.% K_2O und/oder 0 bis 5 Gew.% MgO .

Der Gehalt an Phosphoroxid beträgt bei beiden der zuvor beschriebenen Arten von bioaktiven Gläsern vorzugsweise mindestens 2 Gew.%, insbesondere mindestens 4 Gew.%.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist das lösliche bioaktive Glas keine toxisch wirkenden Metallkationen wie Ag^+ , Cu^{2+} , Cu^+ und/oder Zn^{2+} etc. auf bzw. setzt solche nicht in toxisch wirkenden Konzentrationen frei. Zur Erreichung von synergistischen Effekten kann es jedoch in Einzelfällen erwünscht sein, auch solche biozid wirkenden

Gläser zuzusetzen, welche toxisch wirkende Kationen freisetzen.

Bei bioaktivem Glas selbst handelt es sich um ein Material, welches eine mehr oder weniger runde Form, wie beispielsweise Sand, aufweist. Derartige Teilchen können eine Größe bis zu ca. 0,5-1 mm aufweisen, sind jedoch vorzugsweise wesentlich kleiner. Übliche Teilchengrößen sind $\leq 400 \mu\text{m}$ und insbesondere $\leq 200 \mu\text{m}$, als besonders zweckmäßig haben sich Teilchengrößen $\leq 100 \mu\text{m}$, vorzugsweise $\leq 90 \mu\text{m}$, und im besonderen $\leq 60 \mu\text{m}$ bzw. $\leq 20 \mu\text{m}$ erwiesen. Eine bevorzugte Körnung weist einen Durchmesser d_{50} von $\leq 10 \mu\text{m}$, vorzugsweise $\leq 5 \mu\text{m}$, insbesondere $\leq 2 \mu\text{m}$ auf. Je höher das Verhältnis von Oberfläche zu Gewicht bzw. Volumen ist, um so höher ist auch die biozide Wirkung der Partikel.

In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird bioaktives Glas zur Konservierung von kosmetischen Präparaten verwendet. Bevorzugt wird hierbei feinkörniges bioaktives Glas mit einer Körnung von $d_{50} \leq 5 \mu\text{m}$, insbesondere $\leq 2 \mu\text{m}$ verwendet. Bevorzugte kosmetische Präparate sind insbesondere Cremes, Make-up-Mittel, Lippenstifte sowie Lotions und Salben. Durch die in den Präparaten enthaltene Feuchtigkeit wird die mikrobiozide Wirkung von bioaktivem Glas weiter gefördert.

Das erfindungsgemäße biozide Konservierungsmittel ist vorzugsweise in einer Menge von bis zu 25 Gew.%, insbesondere bis 10 Gew.% bezogen auf den Feststoffgehalt des zu konservierenden Präparates enthalten. Bevorzugt sind jedoch Obergrenzen von 7 Gew.% bzw. 5 Gew.%, wobei 3 Gew.% besonders bevorzugt sind. Untere Grenzwerte sind 0,01 Gew.%, insbesondere 0,1 Gew.%, wobei 0,5 Gew.% bzw.

1 Gew.% als untere wirksame Menge besonders bevorzugt sind.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß sich mit dem bioaktiven Glas derartige Präparate hervorragend konservieren lassen, ohne daß den Mitteln hautirritierende zytotoxische und ggf. allergen wirkende chemische Konservierungsmittel zugesetzt werden müssen. Darüber hinaus wird ein zusätzlicher Pflegeeffekt durch die heilungsfördernde, insbesondere auch entzündungshemmende Wirkung von bioaktivem Glas erzielt.

In besonderen Fällen kann es jedoch auch erwünscht sein, das erfindungsgemäße Konservierungsmittel zu Präparationen zuzusetzen, die mittels üblichen Konservierungsmitteln haltbargemacht sind, um synergistische Effekte zu erzielen.

Das Konservierungsmittel wird vorzugsweise in protonenhaltigen Lösungsmitteln insbesondere in wässrigen und/oder in alkoholischen Lösungsmitteln eingesetzt. Es ist jedoch auch möglich, daß Konservierungsmittel in aprotonischen Lösungsmittel zu verwenden, sofern das dortige Milieu die Freisetzung der löslichen Kationen des Glases ermöglicht. Bevorzugte aprotische Lösungsmittel sind Ketone wie Aceton, Fette, Wachse, Öle sowie entsprechende flüssige oder feste Kohlenwasserstoffe. Besonders geeignet ist das erfindungsgemäße Konservierungsmittel auch für die Konservierung von Wasser-in-Öl- sowie Öl-in-Wasser-Emulsionen.

Auch flüssige kosmetische Präparate, deren Alkoholanteil zur Konservierung nicht ausreicht, lassen sich mittels bioaktivem Glas konservieren. Hierbei ist es bevorzugt, ein Glas zu verwenden, dessen Brechungsindex demjenigen

der Flüssigkeit entspricht. Auf diese Weise wird das zugesetzte Glas für den Anwender "unsichtbar". Es ist jedoch auch möglich, das Glas bewußt in einer gewünschten Weise sichtbar zu machen, um kosmetische Effekte zu erreichen, beispielsweise durch Einfärbung.

* * *

Patentansprüche:

1. Konservierungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß es bioaktives Glas umfaßt.
2. Konservierungsmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das bioaktive Glas eine Körnung $d_{50} \leq 10 \mu\text{m}$ aufweist.
3. Konservierungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1, dadurch gekennzeichnet, daß das bioaktive Glas eine Körnung $d_{50} \leq 5 \mu\text{m}$ aufweist.
4. Konservierungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es bezogen auf den Feststoffgehalt eines zu konservierenden Präparates in einer Menge von 10 Gew.% enthalten ist.
5. Konservierungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das bioaktive Glas bezogen auf das Gesamtglasgewicht 40 - 60 Gew.% SiO_2 , 10 - 30 Gew.% CaO , 10 - 35 Gew.% Na_2O , 2 - 8 Gew.% P_2O_5 , 0 - 25 Gew.% CaF_2 , 0 - 10 Gew.% B_2O_3 , 0 - 8 Gew.% K_2O , und/oder 0 - 5 Gew.% MgO umfaßt.
6. Konservierungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein protisches Lösungsmittel umfaßt.
7. Verwendung von bioaktivem Glas zur Konservierung von verderblichen Waren.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Ware ein kosmetisches und/oder pharmazeutisches Präparat ist.
9. Verwendung nach Anspruch 7-8, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat ein Creme, eine Lotion, ein Lippenstift, eine Make-up-Zusammensetzung und/oder eine Tinktur ist.
